SONDER-ABDRUCK

aus

Monatsschrift

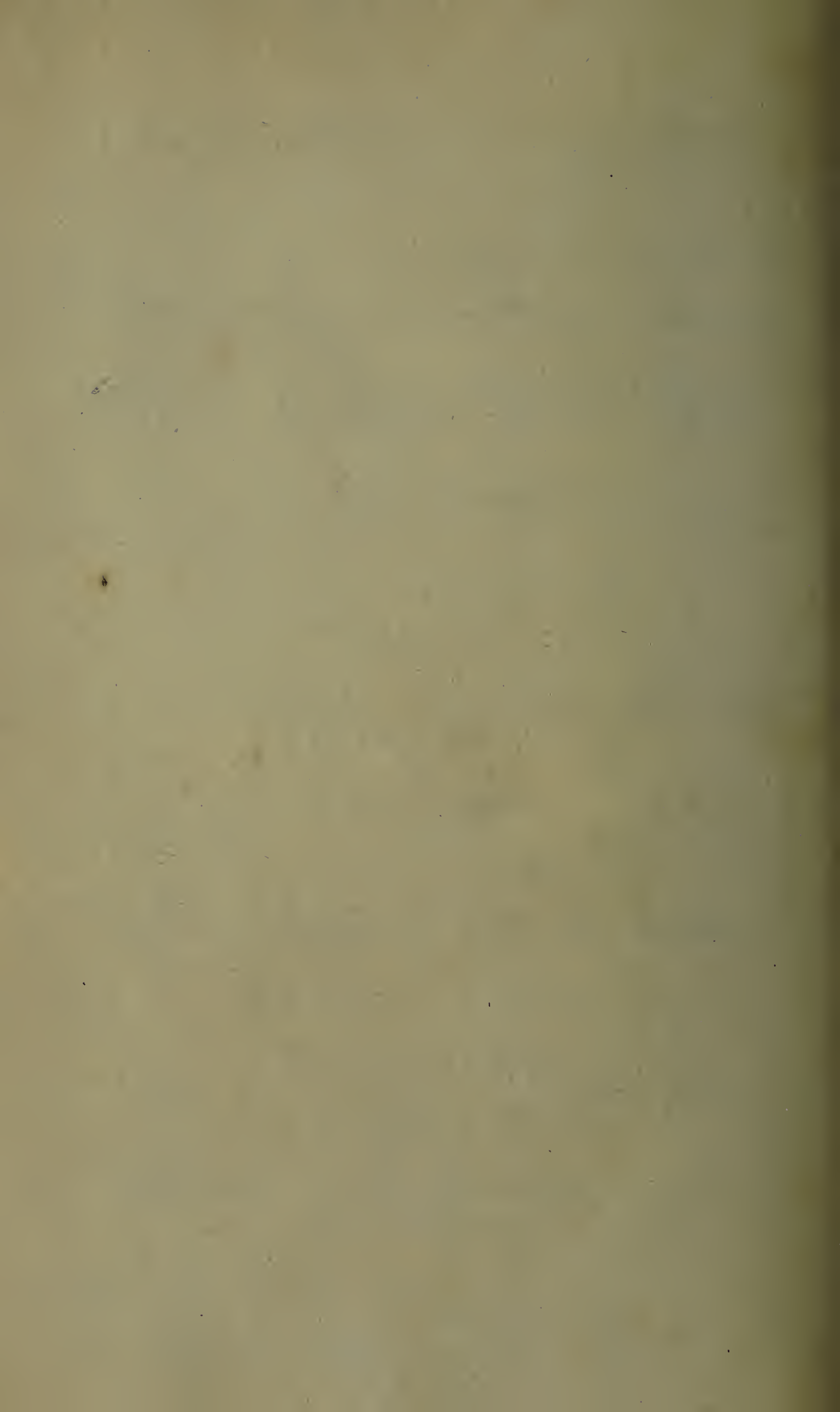
für

Geburtshülfe und Gynaekologie.

Herausgegeben von

A. Martin in Greifswald. und **M. Sänger** in Prag.

VERLAG VON S. KARGER IN BERLIN NW. 6.



Separat-Abdruck aus der Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. Bd. XIV, H. 4.
Herausgegeben von A. Martin und M. Sänger.
Verlag von S. Karger, Berlin NW. 6.

Sammelbericht über neuere Arbeiten über die Entstehung des Krebses.

Von

KARL HOLZAPFEL.

1. Beatson, On the etiology of cancer, with a note of some experiments. Brit. med. Journ. 18. 2. 1899. Bd. 1. S. 399.
2. Behla, Ueber neue Forschungswege der Krebsätiologie. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 27. S. 313. 1900.
3. Bra, Der Krebsparasit. Presse med. No. 15. Paris. Ber. Münch. med. Wochenschr. Bd. 46. S. 567. 1899.
4. Chevalier, Sur un champignon parasite dans les affections cancéreuses. Gaz. des hôp. 1899. No. 60. S. 557.
5. Curtis, A propos des parasites du cancer. Presse méd. 1899. No. 20.
6. Czerny, Warum dürfen wir die parasitäre Theorie für die bösartigen Geschwülste nicht aufgeben? Beitr. z. klin. Chir. Bd. 25. S. 243. 1899.
7. Ehrhardt, Ueber Geschwülste der weiblichen Brustwarze. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 50. S. 372. 1899.
8. Hegar, Zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. 3. S. 344. 1900.
9. Jürgens, Beiträge zur Aetiologie des Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 26. V. 183. 1900 u. Münch. med. Wochenschr. Bd. 27. S. 1056. 1900. Ber. über d. Sitzg. d. Berliner med. Ges. am 18. 7. 1900.
10. Lanz, Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 313.
11. Lengnick, Ueber den ätiologischen Zusammenhang zwischen Trauma und der Entwickelung von Geschwülsten. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 52. S. 379. 1899.
12. Leopold, Untersuchungen zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. Arch. f. Gyn. Bd. 61. S. 77. 1900.
13. Park, Roswell, A further study into the frequency and nature of cancer. Med. News. Vol. 74. No. 13. S. 385. New York. 1899.
14. Petersen und Exner, Ueber Hefepilze und Geschwulstbildung. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 25. S. 769.
15. Plimmer, Vorläufige Notiz über gewisse vom Krebs isolierte Organismen und deren pathogene Wirkung auf Tiere. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 25. S. 805. 1899. Vorgetr. am 9. 3. 99 in d. Royal Soc. London. — A preliminary note upon certain organisms isolated from cancer and

their pathogenic effects upon animals. Lancet No. 3943. Bd. 1. S. 826. 25. 3. 1899.
Certain organisms isolated from cancer and their pathogenic effects upon animals. Lancet No. 3945. Bd. 1. S. 989. 8. 4. 1899 u. No. 3947. Bd. 1. S. 1120. 28. 8. 1899. — On the aetiology and histologie of cancer. Practitioner. Vol. 62. No. 370. S. 430. 1899.
16. Podwyssotzki, Myxomyceten, resp. Plasmodiaphora Brassicae Woron als Erzeuger der Geschwülste bei Tieren. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 27. S. 97. 1900.
17. Ritter, Infektionstheorie bei den Sarcomen und Carcinomen auf Grund der pathologischen Forschung. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 26. V. 284. 1900. Sitzg. d. Med. Ver. in Greifswald v. 16. 6. 1900.
18. Russel, The parasit of cancer. Lancet. 1899. No. 3948. Bd. 1. S. 1138.
19. Schüller, Ueber den histologischen Nachweis und die Cultur von Organismen in Carcinomen und Sarcomen. Deutsche med. Wochenschr. Bd. 26. V. 187. 1900. Sitzg. d. freien Ver. d. Chir. Berlins v. 12. 3. 1900. S. auch Centralbl. f. Chir. Bd. 27. S. 414.
Beitrag zur Aetiologie der Geschwülste. Centralbl. f. Bakt. Bd. 27. S. 511. 1900.
Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen. Jena 1901.
20. Schütz, Ueberblick über die wichtigsten Punkte, welche zur Beurteilung des Krebses bezüglich seiner Aetiologie und seines Vorkommens zu beachten sind. Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1900. No. 6.
21. Sjöbring, Nils, Ueber die Mikroorganismen in den Geschwülsten. Centralbl. f. Bakt. Bd. 27. S. 129. 1900.
22. Sternberg, Ueber Zelleinschlüsse in Carcinomen und ihre Deutung als Blastomyceten. Ziegler's Beiträge. Bd. 25. S. 554. 1899.
23. Würz, Ueber die traumatische Entstehung von Geschwülsten. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 26. S. 567. 1900.

In den neueren Arbeiten über die Entstehung des Krebses tritt das Bestreben hervor, als Erreger dieser Erkrankungen einen parasitären Organismus zu entdecken. Hervorgerufen oder begünstigt wurde dieses Bestreben besonders durch die Arbeiten von Busse[1]) und Curtis[2]), die nachwiesen, dass auch die bisher für harmlos gehaltenen Sprosspilze für den Menschen schädigend wirken können, und durch die Arbeiten Sanfelices[3]) und seiner Schüler, nach dessen Beobachtungen durch eine bestimmte Blastomycetenart, den Saccharomyces neoformans, sich bei Tieren bösartige Geschwülste hervorrufen lassen. Einige dieser Ar-

[1]) Busse: Ueber parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Centralblatt f. Bakt. Bd. 16. 1894. — Ueber Saccharomykosis hominis. Virchows Arch. Bd. 140. 1895. — Experimentelle Untersuchungen über Saccharomykosis. Virchows Arch. Bd. 144. S. 392. 1896. — Die Hefen als Krankheitserreger. Berlin. 1897.

[2]) Curtis: Contribution à l'étude de la Saccharomycose humaine. Annales de l'Inst. Pasteur. 1896.

[3]) Sanfelice: Ueber eine für Tiere pathogene Sprosspilzart und über die morphologische Uebereinstimmung, welche sie bei ihrem Vorkommen in den Geweben mit den vermeintlichen Krebscoccidien zeigt. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 113. 1895. — Ueber die pathogene Wirkung der Sprosspilze. Zugleich ein Beitrag zur Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Centralbl. f. Bakt. Bd. 17. S. 625. 1895. — Ueber einen neuen pathogenen Blastomyceten, welcher innerhalb der Gewebe unter Bildung kalkartig aussehender Massen degeneriert. Centralbl. f. Bakt. Bd. 18. S. 521. 1895. — Ueber die pathogene Wirkung der Blastomyceten. I. u. II. Abhandlg. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 21. — III. Abhandlg. ebenda, Bd. 22. S. 171. 1896. — IV. Abhandlg. ebenda, Bd. 26. S. 298. 1897. — V. Abhandlg. ebenda, Bd. 29. S. 463. 1898.

beiten beschränken sich darauf, die mikroskopischen Befunde bei Krebsen ätiologisch zu verwenden.

Jürgens (9) sah bei Lungenkrebs im Herzen eine Invasion von Organismen, die jungen Krebszellen ähnlich sind: längliche Elemente mit ganz dünner Membran, gefüllt mit stark lichtbrechenden Körnern; in deren Nähe kleinere und grössere Körner, stark glänzend, durchaus transparent, mit keiner sichtbaren Hülle, und endlich solche mit unregelmässigen Konturen. Die Gebilde erinnern an Myxomyceten und stellen vielleicht die jüngsten Stadien des Carcinoms dar. Den bisher von anderer Seite als Krebserreger geschilderten Blastomyceten erkennt J. keine Bedeutung zu.

Im Gegensatz zu ihm hält Russel (18), der 1890 den „Fuchsin body" fand, Sanfelices Blastomycetentheorie für die Aetiologie des Krebses für erwiesen und für noch gestützt durch Roncalis Arbeiten.

Andere versuchten die als Krebserreger angesprochenen Parasiten durch Kulturen zu isolieren, wie Behla (2), der aus dem Blute einer Krebskranken einen hefeartigen Organismus dargestellt hat und vorschlägt, Fütterungsversuche mit parasitenbesetzten Pflanzen an Tieren zu machen. Oder man suchte nicht nur Kulturen zu gewinnen, sondern auch durch Uebertragung der Parasiten auf Tiere eine feste Unterlage für die parasitäre Theorie des Krebses zu schaffen. Die gefundenen Parasiten wurden meist als Sprosspilze gedeutet, selten anderen Pilzarten oder den tierischen Organismen (Protozoen) zugerechnet; einige Forscher lassen die Natur des Organismus unbestimmt.

Park (13) fand zusammen mit Gaylord in fast allen frisch zur Untersuchung gelangten Krebsen Körper, die von andern als Zelldegenerationen und Fettkügelchen gedeutet wurden, jetzt aber allgemein als Parasiten aufgefasst werden. Fraglich erscheint P. nur, ob sie zu den Sporozoen oder Pilzen gerechnet werden sollen. Die Gewinnung von Kulturen und die Einimpfung auf Tiere gelang.

Plimmer (15) fand unter 1278 untersuchten Krebsen bei 9 sehr zahlreiche Zelleinschlüsse, bei 2 sogar ausserordentlich viel. Aus dem einen dieser beiden wurde ein Organismus von wechselnder Grösse (4—40 μ) meist mit dünner, stark lichtbrechender, zuweilen doppelt konturierter Kapsel gezüchtet, der sich für Tiere als pathogen erwies. Er rief bei einigen Tieren endotheliale Geschwülste hervor, bei einem auch eine epitheliale Wucherung (an der Cornea). P. schliesst aus seinen Untersuchungen Folgendes: Manche Carcinome haben sehr viele Zelleinschlüsse, die unter Umständen isoliert und kultiviert zu werden vermögen und bei Tieren den Tod durch Bildung von Geschwülsten hervorrufen können.

Bra (3) hat aus dem Krebsgewebe und aus dem Blute von Krebskranken einen Parasiten (Arcomyceten) gezüchtet, der, auf Tiere überimpft, Entzündungserscheinungen, Fibrosarcome und Carcinome erzeugt. Aus den künstlich erzeugten Tumoren liess sich der Parasit wieder in Reinkultur gewinnen.

Chevalier (4) züchtete aus frischen Carcinomen, aus Metastasen, dem Blut von Krebskranken und der Luft der betr. Krankensäle einen Pilz, dessen Sporen durch 10 Minuten langes Kochen nicht getötet wurden, und dessen Temperaturoptimum bei 28⁰—35⁰ lag. Auf Ein-

impfung des Pilzes in Tiere entstanden Geschwülste an den Einstichstellen, Lymphdrüsenschwellungen und Metastasen in den Eingeweiden. Die Geschwülste erschienen als Sarkome, Fibrosarkome, Carcinome. C. hält indes die Parasiten nicht für sicher spezifisch und glaubt, dass sie den von Bra gefundenen gleichartig seien.

Sjöbring (21) züchtete Mikroorganismen aus 30 Tumoren, aus Carcinomen, Sarkomen, Ovarialkystomen, Strumen und Uterusmyomen. Die gefundenen Organismen liessen sich in drei Gruppen teilen, in amöboide Gebilde, in Rhizopoden und in Involutions- oder Dauerformen. Die Impfung durch Kulturen gelang nur bei weissen Mäusen, und zwar bei 4 von 8. Zweimal wurde kulturell Carcinom erzeugt, einmal ein erbsengrosses multilokuläres Kolloidkystom an einer männlichen Maus durch eine (1 Monat alte) Kultur, die von einem Colloidkystom des Ovariums stammte. Im vierten Fall entstand an der Impfstelle eine typische, wohl begrenzte epitheliale Geschwulst.

Schüller (19) fand nach seiner ersten Mitteilung in allen untersuchten Carcinomen und Sarkomen einen ganz scharf zu charakterisierenden, niederen Organismus in verschiedenen Entwicklungsstadien. Es sind dies rundliche oder ovale blasige goldgelbe bis bräunliche Körper, in vollkommen ausgebildetem Zustande weit um das drei- und mehrfache grösser als rote Blutkörperchen. Sie bestehen aus einer dicken, hellen Kapsel mit radiärer Streifung und einem dunkleren Inhalt. Durch ihre natürliche Farbe und ihren Glanz erkennt man sie am deutlichsten ungefärbt, als Farbstoff eignet sich am besten ganz schwache Haemalaun- oder Alaunkarminlösung; die Anilinfarbstoffe und das Biondi-Heidenhain'sche Gemisch geben leicht zu Täuschungen Anlass. In einigen Fällen erzielte S. Kulturen, indem er als Nährmaterial das Geschwulstgewebe selbst benutzte, und fand darin schon nach einigen Tagen die kleinsten Formen dieses Organismus.

In einem 1901 erschienenen ausführlichen Einzelwerk schildert Sch. eingehend seine weiteren Erfahrungen. Für das Gelingen der Kulturen ist es von Wichtigkeit, eine Abkühlung der Präparate zu verhüten. Die feinen Streifen an der Kapsel der jungen Organismen erwiesen sich als Poren, durch die feine Protoplasmaausläufer hindurchtreten, die in beständiger Bewegung sind und zum Festhalten und zur Aufnahme des Nahrungsmaterials dienen. Die jungen Organismen können sich mehrfach teilen, sie können auch zu grossen Kapseln heranwachsen, in deren Innerem sich dann neue junge Organismen bilden, die schliesslich durch Platzen der Kapsel frei werden. Durch Abkühlung, durch Erwärmen auf 50°, durch Austrocknen sterben die Parasiten ab und verändern ihre Gestalt, von Natron- und Kalilauge werden sie in kurzer Zeit gelöst. Diese Vorgänge sind zu beobachten an Kulturen, die in der oben angegebenen Weise angelegt werden und monatelang lebensfähig erhalten werden können durch gelegentliche Zufuhr von normalem Menschenblut. Im Gewebe erkennt man die Gebilde am besten bei sofortiger Untersuchung an lebenswarm entnommenen, durch Alkohol entwässerten Zupfpräparaten, die mit aetherischen Oelen, gelegentlich auch mit verdünnter (5 proc.) Natron- oder Kalilauge aufgehellt werden. Durch ihre Eigenfarbe heben sich die Parasiten am besten in nicht gefärbten Präparaten hervor. Aber

auch in Schnitten, gefärbten und ungefärbten, lassen sie sich nachweisen, wenn auch nicht in so wohlerhaltenem Zustand, wie in den Kulturpräparaten. Sie finden sich sehr zahlreich im krebsigen und im angrenzenden, noch nicht entarteten Gewebe und in den Hornperlen. An vielen Schnitten kann man eigenartige, von den Parasiten herrührende Gänge und ein fadenförmiges Maschen- oder Fachwerk, das auch in den Kulturen beobachtet wurde, erkennen. Zur Erkennung der Parasiten im Gewebe ist ein vorhergehendes Beobachten derselben in Kulturen und frischen Präparaten erforderlich, gefärbte Schnitte allein eignen sich nicht zum Studium, obwohl die Parasiten auch durch bestimmte Färbungen sich hervorheben lassen. Durch Uebertragung von lebensfähigen Kulturen, in denen das Carcinomgewebe längst abgestorben war, wurde an Tieren Carcinom und Sarkom (auch beides zusammen von Carcinomkulturen aus) erzeugt, und Sch. hatte den Eindruck, dass unter der Einwirkung seiner Parasiten die Bindegewebszellen sich in Carcinomzellen umwandelten, wie es der ursprünglichen Ansicht Virchow's entsprechen würde. Die biologische Zugehörigkeit der Parasiten liess sich noch nicht sicher feststellen, sicher waren es keine Blastomyceten.

Leopold (12) begann seine Untersuchungen über die Krebserreger zusammen mit Rosenthal 1894 und bediente sich dazu eines eigens zu diesem Zwecke gebauten, heizbaren Mikroskops, in dem sich ununterbrochen eine Wärme von $37^1/_2 - 38^0$ halten liess. Nach dem Bericht Rosenthal's fanden die Forscher in frischem Carcinomgewebe Körnchenkugeln und Glaskörper, ferner meist doppelt konturierte, runde Gebilde mit gelben glänzenden Körnchen, die lebhafte Eigenbewegungen zeigten, nicht selten aus ihrer Hülle heraustraten und diese als leere, helle, meist einfache Zellkapsel zurückliessen. Zu einem bestimmten Schluss über die Natur dieser Gebilde kamen L. u. R. nicht, sie stellten sich die Aufgabe, die Gebilde besonders auf ihre Zugehörigkeit zu den Parasiten aus der Klasse der Coccidien und zu den Blastomyceten zu prüfen. Dieser Aufgabe hat sich L. seit 1896 allein unterzogen an einem Material von mehreren Hunderten von Carcinomen. Zu den Untersuchungen wurde nur ganz lebensfrisches, von der Oberfläche entfernt liegendes Krebsgewebe benutzt und jede erdenkliche Vorsichtsmassregel gegen eine Verunreinigung der zu untersuchenden Stücke angewendet. So gelang es oft, Carcinomgewebe im hängenden Tropfen steriler Bacillen im erwärmten Mikroskop 200 Tage und länger hintereinander zu beobachten, ohne dass Fäulniserscheinungen sich bemerklich machten. Auch bei der Anlegung von Kulturen wurde mit grösster Sorgfalt verfahren. Die weiteren Untersuchungen L.'s bei denen Gewebsstücke in steriler Bacillen ausserordentlich lange, einmal über ein Jahr in beständiger Beobachtung blieben, bestätigten die bisherigen, zusammen mit Rosenthal erhobenen Befunde und liessen die aus den Carcinomen gewonnenen eigenartigen Gebilde als Blastomyceten erkennen. Es gelang nun, bei 4 Carcinomen unter einigen 20 durch mehrfaches Anlegen von Stichkulturen, auf neutraler und saurer Gelatine Reinkulturen von Blastomyceten zu gewinnen. Man konnte diese Blastomyceten auch in gefärbten Schnttien aus jenem Carcinom wieder erkennen. Bei der Uebertragung von Gewebsstücken oder Reinkulturen auf Tiere erzielte L. folgende positiven Ergebnisse:

1. Aus einem Ovarialcarcinom wurde ein Stück in die Bauchhöhle einer weissen Ratte gebracht. Tod der Ratte nach 61 Tagen. Eine wallnussgrosse Geschwulst in der rechten Schenkelbeuge des Tieres machte den Eindruck eines Adenosarkoms, welches mit zahlreichen Blastomyceten durchsetzt ist.

2. Aus einem Collumcarcinom wird ein Stück in die Bauchhöhle eines Kaninchens gebracht. Tod des Tieres nach 4 Jahren und 5 Monaten. In der Lungenknoten von dem Bau einer atypischen epithelialen Neubildung, die in der Mitte mit Blastomyceten durchsetzt ist.

3. Eine Reinkultur von Blastomyceten, gewonnen aus einem Ovarialcarcinom, wird einer Ratte in den Hoden gespritzt. Tod der Ratte nach 195 Tagen. In den Unterleibsorganen des Tieres und anderwärts zahlreiche hirse- bis bohnengrosse Knötchen, die zahlreiche Blastomyceten enthalten und die Struktur eines Riesenzellensarkoms darbieten. Aus einem solchen Knoten des Bauchfelles wurde im Gelatineröhrchen eine Reinkultur von Blastomyceten erzielt, die sich bisher rein und klar erhalten hat.

L. schliesst seine Ausführungen mit dem Hinweis darauf, dass, wenn durch die letzterwähnte Blastomycetenkultur sich wieder eine bösartige Neubildung an Tieren erzeugen lassen, ein Zweifel daran wohl nicht mehr zulässig sei, dass Blastomyceten imstande sind, maligne Neubildungen hervorzurufen.

Die positiven Angaben über die Krebserreger sind nicht ohne Widerspruch geblieben. Insbesondere wird die hin und wieder zu Tage getretene Auffassung bekämpft, dass man lediglich aus der mikroskopischen Beobachtung irgend welche hier zu verwendenden Schlüsse ziehen könne.

So versuchte Sternberg (22) mit Hilfe verschiedener Färbemethoden die beschriebenen „Zelleinschlüsse“ darzustellen und zu untersuchen, ob sich auf diese Weise ihre parasitäre Natur erweisen lässt. Er kommt zu dem Schluss, dass durch die besonders von den italienischen Forschern als spezifisch für Blastomyceten angegebenen Färbemethoden auch verschiedene Degenerationsformen von Gewebszellen gefärbt werden, sodass von einer spezifischen Färbung der Blastomyceten im Gewebe keine Rede sein kann. Auch die Einwirkung von chemischen Reagentien, Säuren und Alkalien auf die fraglichen Gebilde erscheint nicht beweisend, da bekanntlich auch die Hornsubstanz und das Hyalin gegen Säuren und Alkalien sehr widerstandsfähig ist und höchstens nur der Inhalt der verhornten Zellen aufquillt, die Zellmembran aber erhalten bleibt, so dass die einzelnen Gebilde hierdurch nur noch deutlicher werden.

Andere Untersucher konnten die Ergebnisse jener Forscher nicht bestätigen, welche bei Tieren durch unmittelbare Uebertragung oder durch Kulturen Krebs erzeugten.

Curtis (5) hat in langjährigen Versuchen niemals aus Carcinomen einwandfreie Parasitenkulturen erzielen oder Carcinom auf Tiere übertragen können und hält die berichteten positiven Erfolge hierüber für irrtümliche.

Lanz (10) vermochte in keinem Falle Carcinom oder Sarkom vom Menschen auf Tiere zu übertragen; dagegen wurde durch Ueber-

tragung eines Melanosarkoms (Injektion einer Emulsion) einmal allgemeine Melanose hervorgerufen.

Petersen und Exner (14) übertrugen Reinkulturen von Sanfelice's Saccharomyces neoformans und von Busse's Saccharomyces hominis auf Tiere. Sie fanden alle Organe der Tiere überschwemmt mit Hefezellen und dabei minimale Reaktion der einzelnen Körpergewebe. Die Hefen lagen z. T. in Leukocythen eingeschlossen. Die entstandenen Knoten waren nicht als bösartige Tumoren aufzufassen. Es gelang den Verfassern, aus 22 Fällen nicht ulcerierter Carcinome Hefekulturen zu gewinnen.

Als Gegner der parasitären Theorie bekennt sich Schütz (20), der die Ueberernährung des Epithels, entstanden durch Reizung und aus anderen Veranlassungen, für ätiologisch wichtig hält.

Lengnick (11) nimmt auf Grund eines Materiales von 579 Krankengeschichten an, dass in einzelnen Fällen bösartige Geschwülste mit Traumen im Zusammenhang stehen.

Bemerkenswert erscheint die Beobachtung von Beatson (1), der bei inoperabelem Mammacarcinom bei Kastration und Schilddrüsenfütterung eine Verlangsamung im Wachstum des Tumors feststellen konnte. Verschiedene Tierversuche, die in der Absicht, einen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Keimdrüsen und dem Wachstum des Krebses zu finden, unternommen wurden, blieben ohne Erfolg.

Dass man auch ohne die parasitäre Theorie zu verwerfen, doch zugleich noch andere für die Aetiologie von Krebsen wichtige Ursachen erfolgreich suchen kann, zeigen die Arbeiten von Czerny und von Hegar.

Czerny (6) hält es für sehr wichtig, die parasitäre Theorie noch nicht im Stich zu lassen, weil nur von dieser Seite weitere Aufhellung der dunklen Frage zu erwarten scheint. Die histologische Untersuchung habe uns dem Verständnis der Entstehungsursachen noch nicht näher gebracht, wenn wir auch für die Bestimmung und Abgrenzung der Geschwülste vorläufig noch, in Ermangelung eines besseren, uns auf den histologischen Boden stellen müssen, trotz schon heute offen zu Tage tretender Mängel, wie sie z. B. die Abgrenzung der Carcinome von den Sarkomen seit dem Bekanntwerden der alveolären, endothelialen, perithelialen und der Angio-Sarkome bietet. Nach klinischen Erfahrungen ist zur Entstehung der Geschwülste nötig eine ererbte allgemeine oder lokale Disposition und eine hervorrufende wirksame Ursache. Dass die Entstehung in vielen Fällen durch äussere Einwirkung bedingt ist, wird wahrscheinlich gemacht durch die Erfahrung, dass Carcinome besonders an solchen Stellen entstehen, die nicht mit Kleidungsstücken bedeckt sind oder der längerer Einwirkung von Schmutz und Zersetzungsprodukten infolge mangelnder Reinigung ausgesetzt sind. Da für die Sarkome diese Auffassung nicht passt, giebt C. einen Hinweis auf ähnliche Erkrankungen, wie die Syphilis, er erwähnt, das schon vor der wissenschaftlichen Feststellung das Volk die Tuberkulose für eine Infektionskrankheit gehalten hat, und hebt hervor, dass es, wie längst bekannt, unmöglich sei, eine scharfe Grenze zwischen entzündlicher Neubildung und echten

Tumoren zu ziehen. Alle diese Erwägungen sprechen zu Gunsten der parasitären Theorie.

Eine Fülle von interessanten Ausblicken gewährt uns die Arbeit Hegar's (8). H. stellt fest, dass die Theorien von Thiersch und Cohnheim die Abnahme der Differenzierungsfähigkeit bei den Carcinomzellen nicht berücksichtigen, während dies von seiten der neueren Forscher geschieht. Es bleibt aber noch zu untersuchen, aus welchem Anlass die Epithelzelle sich zur Krebszelle umwandelt, d. h. anaplastisch (Hansemann) wird oder parasitären Charakter (Hauser) annimmt. Die Anlässe, die Zelle in dieser Weise zu beeinflussen, sie zu schädigen, sind mannigfaltig. Es spielt die andauernde mechanische oder chemische Reizung, die Einwirkung von Mikroorganismen, besonders ihrer Stoffwechselprodukte, die Abnutzung des Körpers durch ungeeignete Ernährung und bei hohem Alter eine Rolle. Der Umstand, dass bei der oft allgemeinen Abmagerung des Körpers gerade die Epithelzelle wuchert, erscheint nicht wunderbar angesichts der Thatsache, dass wir eine starke Wucherung der epithelialen Gebilde beim Verfall des Körpers auch sonst beobachten, wie z. B. bei der Tuberkulose nicht selten auffällig starken Haarwuchs. Es fragt sich nun, ob die geschädigte Gewebszelle an sich die zur Bildung von bösartigen Geschwülsten nötige Vermehrungskraft besitzt. Am bequemsten läge die Annahme, dass sie diese Kraft erhält durch Hinzutreten eines Parasiten. Für diese Annahme fehlt bis jetzt der Beweis. Indes ist die Wachstumsfähigkeit der Gewebszelle, besonders des Epithels, schon bei den gewöhnlichen Lebensvorgängen eine so beträchtliche, dass man ihr wohl an und für sich die nötige Kraft, bösartige Geschwülste zu bilden, zutrauen kann, besonders wenn sie dazu günstige Vorbedingungen findet in der Herabsetzung ihrer Differenzierungsfähigkeit und in dem Schwund des umgebenden Gewebes.

Die Schädigung der Zelle und ihr Wucherungsvermögen vorausgesetzt, wäre noch der Reiz zu bestimmen, der die Zelle zum schrankenlosen Wachstum veranlasst. Dass es überhaupt einen solchen spezifischen Reiz giebt, wird bekanntlich von W. A. Freund[1]) bestritten, und ein solcher ist jedenfalls noch nicht festgestellt.

Um dieser Frage und überhaupt auch den anderen für die Entstehung des Krebses wichtigen Fragen näher zu kommen, weist H. auf eine Reihe von interessanten, bisher in diesem Zusammenhang nicht genügend gewürdigten Beobachtungen hin. So auf das Zusammentreffen von Geschwülsten mit Bildungsanomalien, wie den sexualen Hemmungsbildungen, und mit der Hypertrichose. Besonders auffallend ist das öftere Vorkommen von Geschwülsten bei der von Kussmaul so bezeichneten monströsen Körperreife. Dass solche Anomalien auf die Entstehung von Geschwülsten Einfluss hätten oder umgekehrt, ist nicht anzunehmen. Viel näher liegt die Erklärung, dass für beide ein gemeinsamer Ursprung zu suchen ist, und der könnte gesucht werden in einer Schädigung, Entwickelungsstörung der Zellen während des embryonalen Wachstums. Die Ursachen solcher Schädigung aufzufinden, wird meist nicht gelingen, doch lässt sich an einer Reihe eigenartiger Beobachtungen wahrscheinlich machen,

[1]) Vergl. Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. 1, S. 376/7. 1898.

dass hier zuweilen Tuberkulose und Syphilis einen solchen schädigenden Einfluss ausüben. Es giebt sicher noch andere Einflüsse, die hier eine ätiologische Bedeutung haben, so wohl vor allem die Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen.

H. fasst seine auf einer Fülle von iuteressanten Beobachtungen und weitschauenden Ueberlegungen fussenden Anschauungen in folgenden Sätzen zusammen:

„Die Zelle der bösartigen Geschwulst ist eine geschädigte Gewebszelle, deren Differenzierung eine Einbusse erlitten hat. Die Schädigung kann im embryonalen oder im extrauterinen Dasein erfolgen und vielleicht schon im Keimplasma ihre Quelle haben. Die schädigenden Faktoren sind zahlreich, und unter ihnen haben die Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen eine sehr grosse Bedeutung. Die schädigenden Faktoren führen auch mannigfache Abweichungen und Störungen des Wachstums, der Bildung und Entwickelung herbei.

Für eine Symbiose oder eine Art Befruchtung, wodurch die Gewebszelle eine grössere Selbständigkeit, einen parasitären Charakter gewinnt, fehlen die Beweise. Die Gewebszelle besitzt die immanente Fähigkeit, sich so zu vermehren, wie dies zur Bildung einer bösartigen Geschwulst nötig ist. Ein Wucherungsreiz ist nötig, um diese Fähigkeit in Aktion zu setzen. Das schädigende Agens und der Wucherungsreiz entstammen wahrscheinlich häufig derselben Quelle, dem durch Mikroorganismen erzeugten Gifte."

Für die Beurteilung der Frage, inwieweit durch die neueren Forschungen unsere Kenntnisse über den Ursprung des Krebses gefördert sind, kommen vorwiegend die Arbeiten in Betracht, die über positive Ergebnisse berichten. Dazu kann man allerdings nicht die Arbeiten rechnen, in denen die Untersucher bestimmte Erscheinungen an frischen oder gehärteten Präparaten als Krebserreger angesprochen haben, sondern man spricht von positiven Ergebnissen am besten nur dann, wenn aus dem krebsigen Gewebe Organismen gezüchtet und durch diese kulturell am Tiere Carcinome erzeugt werden.

Es wäre zwar die Erzielung von Kulturen allein schon ein positives Ergebnis, und es ist sehr wohl denkbar, dass die Bestätigung der Eigenwirkung eines solchen Organismus nur durch den Tierversuch deshalb misslingt, weil der Tierkörper dem Organismus gegenüber sich anders verhält als der menschliche. Indessen lässt sich dann aber der Beweis für die Wirkungsart des kultivierten Organismus nicht erbringen, denn der Tierversuch erscheint einstweilen doch noch als der einzige Weg, um die Richtigkeit der gemachten Entdeckungen zu beweisen.

Ueber derartige positive Ergebnisse berichten die Arbeiten von Park, Plimmer, Bra, Chevalier, Sjöbring, Leopold, Schüller.

Dass nicht alle hier niedergelegten Befunde sich bestätigen werden, scheint schon daraus hervorzugehen, dass die von den einzelnen Forschern entdeckten Organismen zum Teil sehr verschiedenartige sind. Das ergiebt sich aus ihrem ungleichen Verhalten gegenüber verschiedenen Temperaturen und chemischen Mitteln und aus ihrem kulturellen Fortkommen.

Die Feststellung im einzelnen, wo etwa Irrtümer in der Beobachtung vorliegen, ist ungemein schwierig oder unmöglich, besonders

da, wo genaue Angaben fehlen. Schon bei der Anlegung der Kulturen können Irrtümer entstehen, namentlich wenn dazu nicht mehr frisches Gewebe, Leichengewebe genommen wurde.

Auch die Deutung der erzeugten Geschwülste kann erhebliche Schwierigkeiten verursachen. Aus diesem Grunde sollte man meines Erachtens die Sarkome zur Beweisführung hier nicht mehr verwerten, weil die Unterscheidung zwischen Sarkomen und Entzündungsgeschwülsten in vielen Fällen sich nicht treffen lässt und deshalb gewiss nicht selten von der Subjektivität des Beobachters abhängig ist. Beweisend würde dagegen sein die Uebertragung epithelialer und zwar wirklich carcinomatöser Neubildungen.

Ueber die Impfungen Park's fehlen genauere Angaben, somit entziehen sich diese der allgemeinen Beurteilung. Auch zu den von Bra und Chevalier künstlich erzeugten Tumoren ist keine genaue Beschreibung gegeben, zudem hält Chevalier selbst seine Parasiten nicht für sicher spezifisch. Plimmer erzielte nur einmal an der Cornea eine epitheliale Wucherung. Eine Veranlassung, dieselbe als Carcinom zu deuten, liegt nicht vor, da epitheliale Wucherungen bei Reizungen nichts ungewöhnliches sind. Sjöbring hat seine Präparate auf dem letzten Chirurgenkongress in Berlin gezeigt, doch steht ein Bericht darüber noch aus; in seiner Abhandlung findet sich keine genaue Beschreibung der kulturell erzeugten Geschwülste. Bedenken erregt die Angabe Sjöbring's, dass er auch einen gutartigen Ovarialtumor, ein Colloidcystom, kulturell auf eine Maus (Hoden) übertragen habe.

Leopold hat aus Carcinomen und Sarkomen Blastomyceten in Reinkultur gewonnen und erfolgreich überimpft. Dass die erhaltenen Reinkulturen Blastomyceten darstellen, dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, ebenso vielleicht, dass die Kulturen nicht durch zufällige Verunreinigung entstanden sind. Denn wenn auch bei der Uebertragung durch Stichkulturen, deren L. sich vorzugsweise bediente, Verunreinigungen besonders leicht störend werden, so sind doch die Untersuchungen Leopold's, wie ja auch wiederholt betont wird, mit so grosser Sorgfalt und Umsicht gemacht, dass man diesen Einwand wohl ausschliesen kann. Ob aber die durch jene Blastomyceten erzeugten Geschwülste den Krebsen zuzurechnen sind, muss doch noch zweifelhaft erscheinen. Ueber die Bewertung der Sarkome wurde schon gesprochen. Die an der Kaninchenlunge erzeugte atypische, epitheliale Neubildung ruft allerdings auf der Abbildung (Tafel V, Figur 73) besonders durch die anscheinend alveoläre Anordnung der Zellmassen den Eindruck eines carcinomatösen Gewebes hervor, und ich hatte denselben Eindruck, als ich auf dem Kongress in Giessen Gelegenheit hatte, das Präparat selbst zu betrachten, allerdings nur bei schwacher Vergrösserung, etwa der, in welcher die Abbildung gezeichnet wurde. Bei stärkerer Vergrösserung zeigte es sich, dass dieser alveoläre Bau nicht auf vordringende Krebszapfen zurückzuführen war, sondern dass die leeren Lungenalveolen mit ihren regelmässigen Verzweigungen jenen Eindruck hervorriefen. Dass die im zwischenalveolären (Lungenalveolus) Gewebe liegenden Zellen atypisch epithelial oder überhaupt epithelial angeordnet waren, davon habe ich

mich in der mir zu Gebote stehenden Zeit[1]) nicht überzeugen können. Ich glaube deshalb, dass man diese Präparate als Beweis für eine erfolgreiche kulturelle Uebertragung von Krebs nicht wird verwenden dürfen.

Die von Schüller gefundenen Parasiten sind zweifellos keine Blastomyceten, und es ist sicher, dass man eine Reihe von Erscheinungen an Carcinompräparaten mit den Befunden Schüller's in Einklang bringen kann. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Schüller hatte ich Gelegenheit, an seinen Präparaten mich von der Ausbreitung seiner Parasiten, von dem Vorkommen der grossen Kapseln und jungen Organismen und anderem zu unterrichten. Allerdings standen frische Präparate oder Kulturen, an denen die feineren Einzelheiten erkennbar waren, zur Zeit nicht zur Verfügung, und ich habe bei meinen eigenen Untersuchungen an frischen Carcinomen und an Kulturen aus solchen nichts finden können, was sich mit den von Sch. beschriebenen und gezeichneten Organismen deckt, abgesehen von den grossen, gelben „Kapseln", die sicher von andern Forschern nicht übersehen, sondern nur anders gedeutet wurden. Ich habe daher bis jetzt die Ueberzeugung nicht gewinnen können, dass die Befunde in jenen Präparaten mit Krebsparasiten in Zusammenhang zu bringen sind. Der Beweis, dass die Organismen Schüllers wirklich die Erreger des Krebses darstellen, fusst auf dem Nachweis der Tierübertragung. Nach der Beschreibung und nach den beigegebenen Zeichnungen müsste allerdings auf das Gelingen einer kulturellen Uebertragung geschlossen werden. Bei der grossen Wichtigkeit dieser Forschungen scheint es indessen geboten, sich bei der Beurteilung der Gewebsart in erster Linie an die Präparate selbst zu halten, da, wie wir schon sahen, auch durch gute Zeichnungen leicht falsche Eindrücke hervorgerufen werden können. In einem derartigen Präparate von künstlich am Tier erzeugtem Carcinom, das mir Herr Professor Schüller in Berlin vorzeigte, habe ich nichts Carcinomatöses finden können. Die andern, deutlicheren, Präparate waren damals leider nicht zugänglich. Ich habe sie auch bisher noch nicht zu Gesicht bekommen, da Herr Professor Schüller seine mehrfach wiederholte Zusage, mir dieselbe zu senden, vor Kurzem zurückgezogen hat. Ob diese Präparate imstande sind, die Auffassung Schüller's von seinen Organismen zu bewahrheiten, wäre demnach noch abzuwarten; für wahrscheinlich halte ich es nicht.

Fassen wir alle Beobachtungen und Erwägungen über die vorvorstehenden Forschungen zusammen, so müssen wir leider erkennen, dass die Hoffnung, es sei von irgend einer Seite der Erreger des Krebses mit einiger Sicherheit nachgewiesen, auf schwachen Füssen steht.

---

[1]) Zu einer eingehenden Prüfung standen mir die Präparate leider nicht zur Verfügung. Wie mir Herr Dr. Albert mitteilte, hatte Herr Geheimrat Leopold gegen die Uebersendung der Präparate das Bedenken, dass bei der Neuheit der Sache durch an sich unwesentliche Unterschiede in der Erklärung der Befunde doch zu leicht Verwirrung entstehen könnte.

